

腹部臓器特に肝臓の Digitoxin 捕捉 能力に関する実験的研究

第2篇 門脈循環の部分的遮断の Digitoxin 致死量に及ぼす影響

南 雲 猛

札幌医科大学薬理学教室 (主任 田辺教授)

Experimental Studies on the Deposition of Digitoxin in Abdominal Tissues Especially in the Liver

II. The Influence of the Partial Blockade of Portal Circulation on the Lethal Dose of Digitoxin

By

TAKESHI NAGUMO

Department of Pharmacology, Sapporo University of Medicine
(Chief: Prof. T. TANABE)

動物体内に吸収された Digitalis 配糖体が肝臓組織によく固着していることは、Hatcher & Eggleston¹⁾, Hanzlik & Wood²⁾, Dick, Stockton & Wood³⁾, Weese^{4), 5)} 等によつて証明されている。しかし他方、門脈内注射で求めた Digitoxin 致死量は股静脈内注射で求めた致死量と差異を示さないという報告があり (Nyáryi⁶⁾), Digitoxin は肝臓通過の際にそこで捕捉されないかのごとき観を呈している。特に Gold⁷⁾ が人間について行つた研究によると、経口投與と静脈内注射との何れの場合にも同一量の Digitoxin で同程度の作用が現われるようであるから、肝臓通過によつて効力の減少が起らぬらしい。

しかしながら Tanabe & Suzuki⁸⁾ の最近の研究によると、Digitalis の心臓作用が肝臓の大きさと関係を有するものごとくであるし、また私の第

1 篇⁹⁾ における成績からも Digitoxin が腹部臓器中をただ1回通過する間にかなり大量に捕捉されることが明かとなつたのである。故に私は腹部臓器中で解毒に最も深い関係を有する肝臓が Digitoxin 捕捉に如何なる役割りを果しているかを知らんとしてこの研究を企てた。

実験材料及び実験方法

健康なる猫及びモルモットを用い、第1篇に記載したのと全く同じ方法によつて麻酔を施して Digitoxin 致死量を求めた。但しこの際 Digitoxin の肝臓通過量を変える目的で致死量測定の前直前に動物に次の如き処置を加えた。即ち開腹手術によつて腸間膜静脈内に細い静脈カニューレを挿入し、その一端を腹壁外に出して腹壁を閉じることによつて腸間膜静脈内注射を容易ならしめた。また開腹手術によつて門脈が肝臓に入る手前の部分で右枝または左枝を結紮して肝臓血流の一部遮断を行つた。しかる後に腸間膜静脈

1) Hatcher & Eggleston: J. Pharmacol. Exp. Therap. 12, 405 (1919).

2) Hanzlik & Wood: J. Pharmacol. Exp. Therap. 37, 67 (1928).

3) Dock, Stockton & Wood: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 25, 278 (1928).

4) Weese: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 141, 329

(1929).

5) Weese: Dtsch. med. Wschr. 57, 625 (1931).

6) v. Nyáryi: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 165, 432 (1932).

7) Gold: J. Am. Med. Assn. 132, 547 (1946).

8) Tanabe & Suzuki: Jap. J. Pharmacol. 2, 23 (1952).

9) 南雲: 札幌医誌 4, 155 (昭28).

内注射または静脈内注射（猫では股静脈，モルモットでは頸静脈）によつて Digitoxin 致死量を求める実験を行つた。なお手術的侵襲を可及的少なくするために開腹後は腸管を暖かい Ringer 氏液に浸したガーゼで保護しながら速やかに所定の処置を行い直ちに腹壁を閉鎖することにした。

使用した Digitoxin は Lilly 会社製であつて，これを無水アルコールで 0.1% 溶液として保存して置き，実験直前にこの溶液を Ringer 氏液で 10 倍に稀釈して被検液を調製した。

被検液の一定量宛を 5 分おきに 1cc/m の速さで血管内に注射し，心臓停止までの全注射量から単位体重（モルモットでは 100 g，猫では 1 kg）当りの致死量を算出した。この際 1 回の注射量は注射開始後 30～60 分に心臓停止が起るようによめ定めておき，しかも各実験例における注射量は実験途中で変更されなかつた。従つて致死時間が短か過ぎるか，または著しく長過ぎる場合は 1 回注射量が不適当であつたものとして実験成績から除外することにした。

実験経過中は絶えず聴診によつて心音を聴き，聴取不能となつた後に開胸して直接心臓停止の瞬間を確かめ正確な時間を知るように努めた。

なおモルモットでは被検液の注射回数が進むにつれて自発呼吸の減弱が現われてくる故，呼吸麻痺の起らぬように適当なときから人工呼吸を行つた。猫では呼吸停止は心臓停止後に起るので人工呼吸を行う必要が無い場合が多かつた。

実験成績

A. 肝臓血流の正常な場合

1) 頸（股）静脈内注射：エーテル麻酔の猫の股静脈及びウレタン麻酔のモルモットの頸静脈内に 5 分おきに Digitoxin 注射を行う方法によつて，正常の猫及びモルモットに対する致死量を求めた成績は既に第 1 篇¹⁾に示したところである。即ち平均致死量は猫では 0.456 mg/kg，モルモットでは 0.105 mg/100 g，となつたのである。第 1 篇におけると同様に，これ等の平均致死量をそれぞれの動物に対する基準致死量と見做し，これを基準として異なつた経路から注射されたりまたは特別な処置を施された動物について求めた致死量を比較検討することにした。即ち注射された Digitoxin が先ず心臓を通過した後に心臓外の臓器組織の方へ送られるようにした場合の致死量を基準として以下の成績を論ぜんとしたのである。

2) 腸間膜静脈内注射：投與された Digitoxin が心臓に達する前に肝臓を通過するように腸間静脈内に注射を行つた。かくして求めた Digitoxin 致死量は第 1 表（猫の場合）及び第 2 表（モルモットの場合）に示す如くである。

即ち，猫では最低 0.588 mg/kg，最高 0.700 mg/kg で 5 頭の平均は 0.629 ± 0.041 mg/kg となり，モルモットでは最低 0.192 mg/100 g，最高 0.257 mg/100 g で 10 頭の平均は 0.222 ± 0.020 mg/100 g となつた。

第 1 表 門脈循環の正常なる猫における腸間膜静脈内注射の Digitoxin 致死量

年月日 1952	動物番号	性別	体重 (kg)	心で 停の 止時 間 (分)	注射量		ジギト キシニン量		偏 差 (%)
					全量 (cc)	(cc/kg)	全量 (mg)	(mg/ kg)	
14/III	7	♂	3.7	74	22.5	6.08	2.25	0.608	-3.34
"	8	♂	2.6	60	15.6	6.00	1.56	0.600	-4.61
17/III	9	♀	1.7	48	10.0	5.88	1.00	0.588	-6.50
"	10	♀	2.4	68	16.8	7.00	1.68	0.700	+11.29
"	11	♂	4.0	65	26.0	6.50	2.60	0.650	+3.34
平	均		2.9	63	18.2	6.29	1.82	0.629	

第 2 表 門脈循環の正常なるモルモットにおける腸間膜静脈内注射時の Digitoxin 致死量

年月日 1951	動物番号	性別	体重 (g)	心で 停の 止時 間 (分)	注射量		ジギト キシニン量		偏 差 (%)
					全量 (cc)	(cc/ 100g)	全量 (mg)	(mg/ 100g)	
30/XI	86	♀	400	53	7.7	1.92	0.77	0.192	-13.51
5/XII	93	♂	550	68	13.3	2.41	1.33	0.241	+8.56
6/XII	94	♂	470	62	9.1	1.93	0.91	0.193	-13.06
"	95	♂	550	85	12.6	2.29	1.26	0.229	+3.15
7/XII	96	♀	450	63	9.1	2.02	0.91	0.202	-9.01
1952 4/II	117	♂	580	65	13.6	2.34	1.36	0.234	+5.41
"	118	♂	490	56	12.6	2.57	1.26	0.257	+15.77
6/II	121	♂	620	60	14.6	2.35	1.46	0.235	+5.86
"	122	♂	420	62	9.1	2.16	0.91	0.216	-2.70
15/II	135	♀	480	53	10.5	2.18	1.05	0.218	-1.80
平	均		500	63	11.2	2.22	1.12	0.222	

これ等の値を頸静脈内または股静脈内注射によつて求めた致死量即ち基準致死量¹⁾に対する百分比で表わすと，猫では 137.9% となりモルモットでは 211.4% となる。即ち腸間膜静脈内注射の方が遙かに大なる致死量を示すことになる。かかる致死量の増加は Digitoxin が心臓に達する前に肝臓を一回通過するだけで起つたものと考えることが出来る。

B. 肝臓の血流障害の場合

Digitoxin の致死量は頸（股）静脈内注射時と腸間膜静脈内注射とではかなりの差異を示すことは A の実験から

明かとなつた。腸間膜静脈内に注射された Digitoxin は先ず肝臓を通過ししかる後に心臓に達するが、この方式で投與されると致死量が大となるものと考えざるを得ない。そこで、肝臓の一部を血行から遮断すると致死量が変わるであろうと推測される。以下の実験はこの推測を実証する目的で行われた。

私は猫及びモルモットの門脈が肝臓への入口近くで左右二本の枝に分れている点に着目し、この枝の一本を結紮することにより肝臓の一部を血流から遮断せんとした。先ず死亡直後の動物の右枝または左枝からメチレン青溶液を注入するか、または Ringer 氏液で灌流を行うことによつて肝臓を二つの部分に色分けし、しかる後にこの二つの部分を切離して別々に秤量する実験を行つた。その結果によると、門脈右枝と左枝とによつて灌流されている部分の重量比は、個体によつて著しい差異を示さず概ね近似の値を示した。即ちその比は猫では 2:8, モルモットでは 3:7 となつた。

従つて門脈右枝を結紮すると猫では肝臓の約 20% が、モルモットでは肝臓の約 30% が門脈血流から遮断されるし、左枝の結紮によつては猫では肝臓の約 80% が、モルモットでは約 70% の肝臓が遮断されることになる。

1. 頸(股)静脈内注射: 門脈左枝の結紮によつて肝臓の大部分を血流から遮断しておき、Digitoxin の静脈内注射を行つた。猫について行つた実験の結果は第 3 表に示とおりになつた。即ち致死量は最低 0.375 mg/kg, 最高

第 3 表 門脈左枝結紮の猫における股静脈内注射時の Digitoxin 致死量

月 日 1952	動物 番号	性 別	体 重 (kg)	心で 停の 止時 間 (分)	注 射 量		ジ ギ ト キ シ ン 量		偏 差 (%)
					全量 (cc)	(cc/kg)	全量 (cc)	(mg/ kg)	
26/VI	32	♂	3.2	40	12.0	3.75	1.20	0.375	-6.48
"	33	♂	3.0	43	11.9	3.97	1.19	0.397	-1.00
27/VI	34	♂	3.7	50	15.2	4.10	1.52	0.410	+2.24
"	35	♀	2.7	63	11.4	4.22	1.14	0.422	+5.24
28/VI	36	♂	3.4	50	13.6	4.00	1.36	0.400	+0.25
平	均		3.2	49	12.8	4.01	1.28	0.401	

0.422 mg/kg で平均 0.401±0.016 mg/kg となつた。この平均値を肝臓血流の正常な場合の値(即ち基準致死量)の百分比で表わすと 87.8% になる。換言すると猫の肝臓の 80% を遮断すると Digitoxin 致死量が約 12% 減少することになる。

同様の実験をモルモットについて行つた成績は第 4 表の如くである。即ち致死量の最低は 0.072 mg/100 g, 最高は

第 4 表 門脈左枝結紮のモルモットにおける頸静脈内注射時の Digitoxin 致死量

月 日 1952	動物 番号	性 別	体 重 (g)	心で 停の 止時 間 (分)	注 射 量		ジ ギ ト キ シ ン 量		偏 差 (%)
					全量 (cc)	(cc/ 100g)	全量 (cc)	(mg/ 100g)	
11/VII	180	♀	560	43	4.2	0.75	0.42	0.075	-1.57
12/VII	183	♀	590	38	4.5	0.76	0.45	0.076	±0
14/VII	187	♀	610	50	4.8	0.79	0.48	0.079	+3.15
"	188	♀	640	45	5.1	0.80	0.51	0.080	+4.59
"	189	♀	530	39	3.8	0.72	0.38	0.072	-5.91
平	均		586	43	4.5	0.76	0.45	0.076	

0.080mg/100 g, 平均は 0.076±0.003 mg/100 g, となつた。この平均値は正常モルモットで求めた基準致死量の 73.5% に相当する。換言すると致死量が 26.5% だけ減少したのである。モルモットでは門脈左枝結紮によつて肝臓の約 70% が遮断され猫の場合に比してやや少ないのであるが、致死量の減少率は猫の場合よりは一層大となつたのである。

2. 腸間膜静脈内注射: 次に門脈左枝結紮動物の腸間膜静脈内に注射を行う実験を行つた。猫の門脈左枝の結紮を行つた場合には、Digitoxin 致死量は最低 0.484 mg/kg, 最高 0.636 mg/kg, 平均 0.544±0.052 となつた(第 5 表参照)。この平均値は基準致死量の 119.2% であるが、正常

第 5 表 門脈左枝結紮の猫に対する腸間膜静脈内注射時の Digitoxin 致死量

月 日 1952	動物 番号	性 別	体 重 (kg)	心で 停の 止時 間 (分)	注 射 量		ジ ギ ト キ シ ン 量		偏 差 (%)
					全量 (cc)	(cc/kg)	全量 (cc)	(mg/ kg)	
18/III	13	♂	3.0	60	16.8	5.60	1.68	0.560	+2.94
"	14	♂	3.4	59	18.0	5.29	1.80	0.529	-2.76
"	15	♂	3.0	54	15.4	5.13	1.54	0.513	-5.70
22/III	16	♀	2.5	55	11.9	4.84	1.19	0.484	-11.03
24/III	18	♂	2.3	69	21.0	6.36	2.10	0.636	+16.91
平	均		3.0	59	16.6	5.44	1.66	0.544	

猫の腸間膜静脈内に注射した場合の値に比較するとその 86.5% に当るに過ぎない。即ち、肝臓の 80% を遮断することによつて 0.629 mg/kg であるべき致死量が 0.544 mg/kg に減じたのであつて、この減少は Digitoxin の通過する肝臓部分の減少に基因することは明かである。従つて心臓よりも先に肝臓を通過するような適用方法を用いても、Digitoxin の通過し得る肝臓部分が減ると致死量もまた減ずるものと思われる。この関係は次のモルモットの実験に

において一層著明に現われている。

モルモットの門脈右枝の結紮によつて肝臓の約 30% を遮断して腸間膜静脈内に注射した場合には、Digitoxin 致死量は第6表に示す如くであつた。即ち最低 0.190mg/100g,

この事實は心臓外組織ことに腹部内臓領域において極めて大量の Digitoxin が捕捉されることを示している。

私はさらに腹部内臓中特に肝臓における Digitoxin 捕捉の状況を明かにする目的で本篇の実験を行つた。本篇における成績を総括せんがために、各平均致死量を基準致死量に対する百分比で表わし、これを図示すると第1図のごとくなる。

まず Digitoxin が心臓と肝臓との何れを先に通過するかによつて致死量が如何に変るか調べた。第1図からも明かな如く Digitoxin の適用方法を静脈内注射から腸間膜静脈内注射に変えることによつて、その致死量が猫では 37.9% だけ、モルモットでは 111.4% だけ増加したのである。即ち肝臓を先に通過する如き適用方法（腸間膜静脈内注射）をとつた場合には心臓を先に通過させた場合（頸または股静脈内注射）よりは致死量が著しく大となることが明かとなつた。このことは Digitoxin が肝臓をただ一回通過する間にかなり大量の Digitoxin がここで獲られることを意味していると考えられる。特にその獲られ方

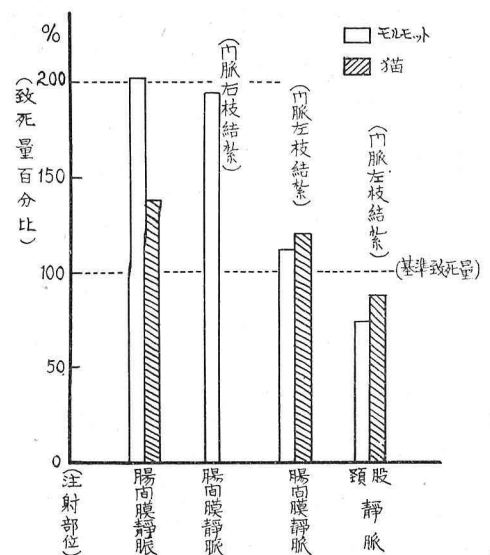
はモルモットにおいて著しいことは致死量の増し方が特に

最高 0.222mg/100 g で平均 0.204 ± 0.011 mg/100 g であつた。この平均値は基準致死量の 194.3% であつて、正常動物の腸間膜静脈内注射時の値より僅かに小となつてゐる。また左枝の結紮によつて肝臓の約 70% 遮断を行つた場合には致死量は遙かに小となり（第6表）、最低 0.116 mg/100g, 最高 0.128 mg/100 g で平均 0.121 ± 0.005 mg/100 g となつた。この値は基準致死量の 115.2% であり、正常動物腸間膜静脈内注射時の値の 55.5% に当る。

以上の B の実験成績から肝臓の一部を血流から遮断除外すると Digitoxin 致死量が著明に減ることが確かとなつた。特に腸間膜静脈内注射によつて Digitoxin がまず肝臓を通過した後心臓に達する如き適用方法を用いた場合には肝臓遮断の影響が特に著明に現われ、しかも遮断部分が大きければその影響も大きいことが明かとなつた。

総括考按

私はすでに第1篇において、Digitoxin は静脈内注射時に比し大動脈内注射時により大なる致死量を示し、逆にまた腹部内臓領域の血流遮断によつて致死量は著しく小となることを明かにした。



第1図 肝臓の Digitoxin 捕捉に關する實驗 (基準致死量に對する百分比)

第6表 モルモット肝臓の部分的遮断と腸間膜静脈内注射時の Digitoxin 致死量

処置	年月日 1952	動物番号	性別	体重 (g)	心で停の止時間 (分)	注射量		ジギトキシン量		偏差 (%)	遮断部 (%)
						全量 (cc)	(cc/100g)	全量 (mg)	(mg/100g)		
門脈右枝結紮	7/II	123	♂	440	55	8.4	1.90	0.84	0.190	-6.86	31
	"	124	♂	500	48	9.8	1.96	0.98	0.196	-3.92	33
	16/II	132	♂	680	63	13.6	2.00	1.36	0.200	-1.96	28
	"	133	♂	700	67	14.7	2.10	1.47	0.210	+2.94	24
	20/II	134	♂	570	69	12.7	2.22	1.27	0.222	+8.82	31
	平	均		540	60	11.8	2.04	1.18	0.204		29.4
門脈左枝結紮	11/II	125	♂	510	48	6.3	1.23	0.63	0.123	+1.65	72
	13/II	129	♂	420	37	4.9	1.16	0.49	0.116	-4.13	78
	14/II	130	♂	600	65	7.7	1.28	0.77	0.128	+5.79	70
	15/II	131	♂	620	54	7.7	1.24	0.77	0.124	+2.48	68
	"	137	♂	540	55	6.3	1.16	0.63	0.116	-4.13	72
	平	均		540	52	6.6	1.21	0.66	0.121		72

大きいことから想像される。

静脈内注射と腸間膜静脈内注射とによつて Digitoxin の毒性が如何に変わるかについては既に数人の学者によつて研究が行われている。Nyáryi¹⁰⁾ は Strophanthin と Digitoxin とについて、門脈内注射時と股静脈内注射時とでは致死量に差が無いという結果に到達し、Rothlin¹¹⁾ の結果も Scillaren B 以外の強心配糖体は門脈内注射によつて作用減弱を起さぬとなつてゐる。これ等先人の成積と私の成積と合致しない理由は不明であるが恐らく致死時間、適用濃度、実験手技等多くの因子が原因しているものと想像される。Nyáryi の実験報告を見ると、彼は腸間膜静脈のかなり太い部分にカニューレ挿入を行つてゐるために、当然カニューレそのものによつて門脈系に循環障害が起つてゐたものと推察される。これに反し私の実験において充分に吻合のある可及的細い静脈にカニューレを挿入したから、カニューレ自身によつては門脈の循環は殆ど障碍されてゐない。しかも私の場合には 5 分おきの間歇的注射法をとつており、かつ一回注射量を 30~60 分で動物が死亡するように予め決めておいたのであつて、Nyáryi の実験方法とは幾分異なつた点が挙げられる。また Rothlin の成積については原著を見ることが出来なかつたために批判の限りではない。

私の実験結果からは血流中の Digitoxin が肝臓を通過する間にそこで大量に捕捉されることを肯定せざるを得ないのではあるが、上述のごとく先人の文献にこの事実と符合しない結果が記載されているので、私はさらに次の実験を行つた。すなわち肝臓の一部を血流から遮断して致死量を求めたのである。その結果はすでに実験成績 B の項に記載したとおりであり、これを正常動物における成績に比較対照すると第 1 図に示すごとくなる。すなわち肝臓の一部分を血流から遮断しておく、静脈内注射時と腸間膜静脈内注射時とを問はず、何れも正常血流時の値よりも小となつてゐる。この事實は、肝臓の一部を血流から除外すると、当然肝臓に捕捉されるべき Digitoxin までは肝臓を通過して心臓に達し、それだけ余分に心筋に結合するとの考えを裏付けてゐるものと思われる。特に肝臓の遮断部位が増せば、致死量の減り方も増すという結果になつたことはこの辺の事情を一層明確に証明しているものと思われる。

さらに、静脈内注射時と腸間膜静脈内注射時と

の致死量の差は猫におけるよりもモルモットにおいて特に大きいし、また肝臓除外による致死量増加の割合もモルモットにおいて特に著しい。この事實はモルモットの肝臓の Digitoxin 捕捉並びに解毒の能力が猫のそれに比して遙かに大きいことを意味するものと考えざるを得ない。

モルモットは猫よりも Digitoxin に対して強い抵抗を示し前者の致死量は後者の 2 倍以上になつてゐることは私がすでに第 1 篇において述べたところであり、また過去の文献からも首肯し得る。この 2 動物間の致死量の相違は従来種属的な抵抗の差異に基づくという極めて曖昧な表現で表わされてゐた。ただ Hoffmann¹¹⁾ は動物の脈搏数と致死量との間に一定の関係があることを強調しているが、この関係を以て種属による抵抗差の原因を説明することはできない。しかるに私はすでに第 1 篇において述べたごとく、両動物の Digitoxin 感度の相違は腹部内臓領域における Digitoxin 捕捉能の差異に基づくのであらうと結論した。私はさらに本篇の結果から腹部内臓領域における捕捉能の違いは、肝臓における捕捉能の差に帰せられるところ大なるものがあるとの考えに到達した。

結 論

Digitoxin の作用が肝臓と如何なる関係を有するかを知らんとして猫及びモルモットについて実験した。

1. 静脈内注射の時よりも腸間膜静脈内注射の時に致死量はより大きい値となる。

2. 肝臓の一部を門脈循環から遮断すると致死量が減じ、しかも肝臓遮断部位が大きいほど致死量減少も著しくなる。

3. モルモットの肝臓は猫の肝臓よりも遙かに多くの Digitoxin を捕捉する。この 2 動物が Digitoxin に対して異なつた感度を有する原因として、両動物の肝臓の Digitoxin 捕捉能の相違を挙げることができる。

(昭和 29. 1. 5 受付)

10) Rothlin: Quoted from Lendle, Heffters Handb. exper. Pharmacol, Erg-werk 1, 94 (1935).

11) Hoffmann: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 218, 132 (1953).

Summary

The experiments were performed with cats and guinea pigs to investigate the influence of portal circulation on the lethal dose of digitoxin. The data are summarized as follows:

1. The lethal dose is larger in cases when digitoxin is injected directly into mesenteric vein than in cases when injected into jugular or femoral vein.
2. When a part of liver is cut off from the portal circulation, the lethal dose decreases in both cases of intravenous and intraportal injections. There seems to be a parallel correlation between the increase of the excluded portion of liver and decrease of lethal dose.
3. The liver of guinea pig has a far larger capacity to hold digitoxin than that of cat. The difference of the liver capacity appears to be connected with the difference of the lethal dose between the two animals in question to a certain extent.

(Received Jan. 5, 1954)